



**PERBEDAAN GAMBARAN KLINIK INFEKSI DENGUE
PADA BAYI DAN ANAK DI RSUP DOKTER KARIADI
SEMARANG**

**JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA
KARYA TULIS ILMIAH**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat
sarjana strata-1 kedokteran umum**

RIKA WIDYANTARI

G2A008157

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2012**

LEMBAR PENGESAHAN JURNAL KARYA TULIS ILMIAH

**PERBEDAAN GAMBARAN KLINIK INFEKSI DENGUE
PADA BAYI DAN ANAK DI RSUP DOKTER KARIADI
SEMARANG**

Disusun oleh:

**RIKA WIDYANTARI
G2A008157**

Telah disetujui

Semarang, 2 Agustus 2012

Dosen Pembimbing I

Dosen Pembimbing II

dr. MM DEAH Hapsari, Sp.A(K)
196104221987102001

dr. Rebriarina Hapsari
198310012008122005

Ketua Penguji

Penguji

dr. Ninung Rose DK Msi,Med, Sp.A(K)
197305182008012008

dr. Anindita Soetadji, Sp.A(K)
196609302001122001

PERBEDAAN GAMBARAN KLINIK INFEKSI DENGUE PADA BAYI DAN ANAK DI RSUP DOKTER KARIADI SEMARANG

ABSTRAK

Rika Widyantari¹, MM DEAH Hapsari², Rebriarina Hapsari³

Latar Belakang : Umur merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kepekaan terhadap infeksi virus dengue. Semua umur dapat terserang infeksi dengue, namun manifestasi dan gambaran klinis dari berbagai umur bisa mengalami perbedaan.

Tujuan : untuk membandingkan antara gambaran klinik infeksi dengue antara dua kelompok usia yaitu bayi (usia dibawah 1 tahun) dan anak (usia diatas 1 tahun).

Metode: Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan rancangan *cross sectional* yang menggunakan data pasien infeksi dengue yang dirawat di Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang. Analisis menggunakan uji *Chi-square* dan *Fisher Exact test* untuk data nominal dan *student t-test* dan *Mann Whitney* untuk data numerik.

Hasil : Terdapat 82 sampel yang terdiri sampel anak 62 (73,2%) dan sampel bayi 22 (26,8%). Terdapat 34,1% pasien dengan DBD Derajat I, 29,3%, DBD Derajat II, 4,9% DBD Derajat III, 13,4% DBD Derajat IV dan 18,3% Demam Dengue. Dari sekian banyak variabel gambaran klinik hanya efusi pleura ($p=0,007$) dan diare ($p=0,012$) yang memiliki perbedaan yang bermakna. Selain itu jumlah trombosit ($p=0,034$) pada bayi lebih rendah dari pada anak.

Simpulan : Bayi yang mengalami infeksi dengue lebih banyak mengalami efusi pleura gejala penyerta diare dari pada anak. Serta jumlah trombositnya lebih rendah.

Kata kunci : perbedaan gambaran klinik, infeksi dengue pada bayi dan anak

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

²Staf Pengajar Bagian Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

³Staf Pengajar Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

DIFFERENCES IN CLINICAL PRESENTATIONS OF DENGUE INFECTION IN INFANTS COMPARED TO CHILDREN IN DR. KARIADI GENERAL HOSPITAL SEMARANG

ABSTRACT

Rika Widyantari¹, MM DEAH Hapsari², Rebriarina Hapsari³

Background : Age is one of factors that may affect susceptibility to dengue virus infection. Although all ages can be infected by dengue virus, the manifestations and clinical presentations can be different between each group of age.

Aim: To compare the clinical presentations of dengue infection between two age groups, infant (under 1 year of age) and children (above 1 year of age).

Methodology : This research was an observational analytic study with a cross-sectional design which used data of dengue infection patients in Dokter Kariadi General Hospital Semarang. Clinical presentation differences were analyzed using Chi-square test or Fisher's Exact test for nominal data and student t-test or Mann Whitney for numerical data.

Result : A total of 82 samples were obtained, consisted of 62(73,2%) children and 22(26,8%) infants. There were 34.1% DBD Grade I, 29.3% DBD Grade II, 4.9% Grade III, 13.4% Grade IV DHF and 18.3% Dengue Fever. From clinical variables that have been studied, only pleural effusion and diarrhea showed significant differences, $p = 0.007$ and $p = 0.012$, respectively. Additionally, platelets count ($p = 0.034$) in infants was lower than in children.

Conclusion : Infants with dengue infection had more chance to suffer pleural effusion and accompanying symptoms of diarrhea than children. Platelet count in infant was also lower than children.

Keyword : clinical presentation, dengue infection in infant and children

¹Undergraduate Student at Faculty of Medicine Diponegoro University Semarang

²Lecturer at Pediatric Department Faculty of Medicine Diponegoro University Semarang

³Lecturer at Microbiology Department Faculty of Medicine Diponegoro University Semarang

PENDAHULUAN

Dengue merupakan salah satu penyakit yang paling cepat menyebar. Diperkirakan 50 juta infeksi dengue terjadi setiap tahunnya dan diperkirakan 2,5 miliar orang hidup di daerah dengan endemik dengue.¹

Infeksi virus dengue dapat menyebabkan berbagai manifestasi klinis yang bervariasi yaitu demam ringan yang tidak spesifik (*mild undifferentiated febrile illness*), Demam Dengue (DD), Demam Berdarah Dengue (DBD) dan yang paling parah disertai syok yaitu Sindrom Syok Dengue (SSD).²

Selain jenis serotipe dan patogenesis dari penyakit, umur merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kepekaan terhadap infeksi virus dengue. Walaupun semua umur dapat terserang infeksi dengue, manifestasi dan gambaran klinis dari berbagai umur bisa mengalami perbedaan.^{3,4} Berbagai penelitian yang membandingkan gambaran klinis infeksi dengue pada anak dan dewasa sudah banyak diteliti. Hasil penelitian tersebut menggambarkan sejumlah gejala klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium yang berbeda.^{5,6}

Pada penelitian ini kami bermaksud membandingkan antara gambaran klinik antara dua kelompok usia yaitu bayi (usia dibawah 1 tahun) dan anak (usia diatas 1 tahun) untuk mempermudah mengenali gejala khas, mendiagnosa dan melakukan tatalaksana awal penanganan infeksi dengue pada bayi dan anak sebelum terjadi komplikasi yang lebih lanjut.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross sectional* yang dilakukan di bagian anak bangsal infeksi dan Bagian rekam medik RSUP Dokter Kariadi Semarang pada periode bulan Maret 2012 – Juni 2012.

Populasi penelitian adalah pasien bayi dan anak yang menderita infeksi dengue dan dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada periode Juni 2011-Juni 2012

untuk pasien anak dan Desember 2008- Juni 2012 untuk pasien bayi. Sampel penelitian ini adalah pasien berumur 0-14 tahun yang telah didiagnosis secara klinik dan laboratorium menderita infeksi dengue atas dasar kriteria WHO 1997. Sampel tidak dimasukkan bila catatan medik tidak lengkap. Sampel diambil dengan cara *consecutive sampling*, dengan besar sampel minimal tiap kelompok usia (n) adalah 19. Analisis menggunakan uji *Chi-square* dan *Fisher Exact test* untuk data nominal dan *student t-test* dan *Mann Whitney* untuk data numerik.

HASIL

Pada penelitian ini didapatkan 82 subyek pasien infeksi Dengue yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang. rerata umur pasien adalah 5,12 tahun (5 tahun 1 bulan) dengan umur temuda 4 bulan dan tertua 12,96 tahun. Jenis kelamin subyek sebagian besar adalah perempuan yaitu 59,8%, sedangkan laki-laki hanya 40,2%.

Subyek penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok usia pediatri yaitu bayi sebanyak 22 subyek (26,8%) dan anak sebanyak 60 subyek (73,6%). Keluhan utama pasien datang ke rumah sakit antara lain demam (95,7%), diare (3,7%) dan kejang demam (1,2%). Rerata lama perawatan subyek yaitu 5,44 hari. Semua pasien yang menjadi subyek penelitian ini keluar rumah sakit dengan kesembuhan (100%).

Seluruh pasien bayi yang menjadi subyek penelitian mengalami infeksi primer, sedangkan pada anak hanya 26,7% yang mengalami infeksi primer dan 73,7% lainnya mengalami infeksi sekunder.

Tabel 1. Distribusi Derajat Penyakit Subyek

Kategori Usia Pediarti	Diagnosis, n(%)				
	DD	DBD I	DBD II	DBD III	DBD IV
Bayi	4 (18,2)	8 (36,4)	7 (31,8)	1 (4,5)	2 (9,1)
Anak	11 (18,3)	20 (33,3)	17 (28,3)	3 (5,0)	9 (15,0)
Total	15 (18,3)	28 (34,1)	24 (29,3)	4(4,9)	11(13,4)

Secara total derajat infeksi dengue sebagian besar subyek adalah DBD Derajat I (34,1%) dan DBD Derajat II (29,3 %). Sisanya Demam Dengue sebesar 18,3 %, DBD Derajat III 4,9 % dan DBD Derajat IV 13,4 %. Baik pada bayi maupun anak DBD Derajat I dan II merupakan derajat infeksi yang paling banyak dialami.

Tabel 2. Analisa perbedaan gambaran klinik Bayi dan Anak

Variabel	Bayi n (%)	Anak n (%)	P
Demam			
Ya	22 (100)	60 (100)	-
Tidak	0 (0)	0 (0)	
Penurunan suhu			
≤ 4 hari	15 (68,2)	29 (48,3)	0,110 [£]
>4 hari	7 (31,8)	31 (51,7)	
Flushing			
Ya	3 (60)	28 (60,9)	1,000 [¥]
Tidak	2 (40)	18 (39,1)	
Muntah			
Ya	10 (45,5)	36 (60,0)	0,240 [£]
Tidak	12 (54,5)	24 (40,0)	
Hepatomegali			
Ya	12 (54,5)	35 (58,3)	0,759 [£]
Tidak	10 (45,5)	25 (41,7)	
Syok*)			
Ya	3 (16,67)	12 (24,5)	0,742 [¥]
Tidak	15 (83,3)	37 (75,5)	
Akumulasi Cairan (total) *)			
Ya	16 (88,9)	35 (71,4)	0,200 [¥]
Tidak	2 (11,1)	14 (28,6)	
Efusi pleura*)			
Ya	16 (88,9)	26 (53,1)	0,007[£]
Tidak	2 (11,1)	23 (46,9)	
Asites*)			
Ya	4 (22,2)	17 (34,7)	0,329 [£]
Tidak	14 (77,8)	32 (65,3)	
Edema Palpebra*)			
Ya	7 (38,9)	29 (59,2)	0,140 [£]
Tidak	11 (61,1)	20 (40,8)	
Tanda Perdarahan (total)			
Ya	15 (68,2)	46 (76,7)	0,435 [£]
Tidak	7 (31,8)	14 (22,3)	
Petekie			
Ya	14 (63,6)	28 (46,7)	0,173 [£]
Tidak	8 (36,4)	32 (53,3)	
Epistaksis			
Ya	2 (9,1)	8 (13,3)	0,603 [¥]
Tidak	20 (90,9)	52 (86,7)	

Variabel	Bayi n (%)	Anak n (%)	P
Perdarahan gigi Mulut			
Ya	0 (0)	1 (1,7)	1,000 [¥]
Tidak	22 (100,0)	59 (98,3)	
Hematemesis			
Ya	0 (0)	3 (5,0)	0,560 [¥]
Tidak	22 (100,0)	57 (95,5)	
Melena			
Ya		5 (8,3)	1,000 [¥]
Tidak	2 (9,1)	55 (91,7)	
Hematokezia	20 (90,9)		
Ya		0	-
Tidak	0 (0)	62 (100,0)	
Hematuria	22 (100,0)		
Ya		1 (1,7)	1,00 [¥]
Tidak	0 (0)	59 (98,3)	
	22 (100)		

Tabel 3. Analisa Gejala Penyerta

Variabel	Bayi n (%)	Anak n (%)	P
Gejala Penyerta (secara total)			
Ya	12 (54,5)	31 (51,7)	0,817 [£]
Tidak	10 (45,5)	29 (48,3)	
Batuk pilek			
Ya	7 (31,8)	20 (33,3)	0,897 [£]
Tidak	15 (68,2)	40 (66,7)	
Diare			
Ya	9 (40,9)	8 (13,3)	0,012[¥]
Tidak	13 (59,1)	52 (86,7)	
Kejang Demam			
Ya	0 (0)	2 (3,3)	1,000 [¥]
Tidak	22 (100,0)	58 (96,7)	
Anoreksia			
Ya	1 (4,5)	9 (15,0)	0,275 [¥]
Tidak	21 (95,5)	51 (85,0)	
ISK			
Ya	1 (4,5)	1 (1,7)	0,467 [¥]
Tidak	21 (95,5)	59 (98,3)	

Keterangan : *) Hanya pada pasien dengan DBD

£ = Uji *Pearson Chi-square*

¥ = Uji *Fisher Exact Test*

Dari hasil analisa berbagai variabel, hanya variabel efusi pleura dan gejala penyerta diare yang mempunyai perbedaan yang bermakna yaitu $p = 0,007$ untuk efusi pleura dan $p = 0,012$ untuk diare. Efusi pleura dan diare lebih banyak

dialami oleh bayi dari pada anak dengan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Sementara pada variabel lain tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

Tabel 4. Analisa Perbedaan Derajat Efusi Pleura dan Jumlah Trombosit pada Penderita DBD

Variabel	Kelompok Usia Pediatri	Median	Minumum- maksimum	<i>P</i>
Derajat Efusi Pleura	Bayi	26,0%	10,0%-57,0%	0,336 ^a
	Anak	22,0%	6,3%-65,0%	
Trombosit	Bayi	24500	12000-81000	0,034^b
	Anak	40000	8000-93000	

Keterangan : α : Uji *T* tidak berpasangan

β : Mann whitney test

Data Tabel 4 menunjukkan bahwa trombosit pada bayi dan anak menunjukkan perbedaan yang bermakna, sedangkan derajat efusi pleura tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

PEMBAHASAN

Usia merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kepekaan terhadap infeksi virus dengue. Semua umur dapat terserang infeksi dengue, namun manifestasi dan gambaran klinik dari berbagai umur bisa mengalami perbedaan.^{3,4} Pada penelitian yang sebelumnya dikatakan bayi mempunyai risiko tertinggi menderita DBD/SSD.⁷

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional yang meneliti gambaran klinik infeksi dengue pada bayi dan anak di RSUP Dokter Kariadi Semarang. Penelitian ini awalnya didesain secara prospektif, namun karena keterbatasan penelitian maka dilakukan penelitian secara retrospektif dengan membaca catatan medik hingga akhir tahun 2008 untuk memenuhi jumlah sampel bayi dan pasien anak diambil dari catatan medik selama setahun (Juni 2011-Juni 2012) untuk menambah jumlah sampel. Terdapat 82 jumlah kasus infeksi dengue

yang diteliti diantaranya terdiri dari 60 kasus infeksi dengue pada anak dan 22 kasus pada bayi. Kasus Demam Dengue terdiri dari 15 kasus dan DBD terdiri dari 67 kasus.

Dari 82 pasien 46,3% diantaranya mengalami infeksi primer, sedangkan 53,7% sisanya mengalami infeksi sekunder. Infeksi sekunder pada anak merupakan salah satu faktor risiko untuk terjadinya DBD/DSS dan munculnya manifestasi klinik yang berat. Hal ini sesuai dengan hipotesis infeksi sekunder yang menyatakan secara tidak langsung bahwa pasien yang mengalami infeksi dengue yang kedua kalinya dengan serotipe virus dengue yang heterolog akan mempunyai resiko untuk menderita infeksi DBD/SSD yang lebih berat.^{6,8} Pada penelitian ini pasien dengan SSD lebih banyak dialami oleh pasien dengan infeksi sekunder (73,7%). Namun setelah diuji dengan statistik, dihasilkan perbedaan yang tidak bermakna.

Semua bayi dalam kasus ini (100%) mengalami infeksi primer, sedangkan pada anak hanya 26,67% yang mengalami infeksi primer. Secara klinis, bayi sering mengalami gejala simptomatik dan keparahan yang lebih besar daripada anak, hal ini berhubungan dengan terdapat pengaruh antibodi maternal penyakit dengue yang didapatkan dari ibunya ketika lahir.⁷ Pada bulan-bulan awal kelahiran antibodi maternal memberikan perlindungan terhadap infeksi dengue, namun ketika level sub-protektif telah dicapai, residual dari antibodi tersebut tersebut justru akan menaikkan respon terhadap infeksi dengue.^{8,9}

Demam merupakan salah satu dari gejala utama yang terjadi pada infeksi dengue. Biasanya penyakit ini didahului oleh demam mendadak terus menerus berlangsung 2-7 hari. Akhir fase demam merupakan fase kritis pada DBD. Hari 3,4 dan 5 adalah fase kritis yang perlu dicermati.¹¹ Pada penelitian ini didapatkan 100% pasien baik anak maupun balita mengalami demam, dengan lama demam rata-rata 4,07 hari. Penurunan suhu terjadi rata-rata pada 4,67 hari sakit. Pada penelitian ini peneliti bermaksud membandingkan apakah terdapat perbedaan terjadinya penurunan suhu pada bayi dan anak. Hasilnya, penurunan suhu pada bayi maupun anak tidak memiliki korelasi yang bermakna

Pada penelitian sebelumnya tentang keparahan dengue pada bayi, anak, dan dewasa di Nikaragua, didapatkan syok dan kebocoran plasma semakin prevalen pada usia yang semakin muda, sedangkan frekuensi perdarahan internal semakin bertambah sesuai dengan bertambahnya usia.⁶ Penelitian lain yang dilakukan di Thailand didapatkan tanda perdarahan berupa uji torniquet positif lebih jarang terjadi pada bayi dari pada anak, namun syok lebih sedikit terjadi pada bayi.⁵

Meskipun tidak terdapat perbedaan yang signifikan, tanda perdarahan secara total lebih banyak dialami anak (76,7%), sedangkan pada bayi (68,2%). Tanda perdarahan berupa torniquet positif, epistaksis, melena, hematemesis, hematuria dan perdarahan gigi mulut banyak terjadi pada anak, sementara tanda perdarahan berupa petekie lebih banyak terdapat pada bayi. Manifestasi perdarahan pada infeksi dengue kemungkinan dihasilkan dari kombinasi trombositopenia, gangguan fungsi trombosit, serta meningkatnya fibrinolisis.¹⁰

Tanda akumulasi cairan total lebih banyak dialami oleh bayi dari pada anak. Efusi pleura dan edema palpebra lebih banyak dialami bayi sedangkan asites lebih banyak dialami anak. Namun perbedaan yang bermakna hanya terjadi pada efusi pleura ($p=0,007$). Efusi pleura lebih banyak terjadi pada bayi dari pada anak. Meskipun demikian, derajat efusi pleura antara bayi dan anak tidak memiliki korelasi yang bermakna. Selain itu, meskipun tanda kebocoran plasma berupa efusi pleura banyak terjadi pada bayi, angka kejadian syok justru lebih banyak terjadi pada anak meskipun hasilnya tidak bermakna.

Pada penelitian sebelumnya telah ditemukan bahwa kebocoran plasma lebih banyak terjadi pada anak dari pada dewasa. Hal ini disebabkan karena pada usia yang masih muda memiliki permeabilitas mikrovaskuler lebih tinggi. Disebutkan juga bahwa kelemahan kapiler pada anak sehat lebih besar dua kali dibandingkan kapiler pada dewasa sehat. Hal ini menjelaskan pula mengapa kejadian DSS pada anak lebih mudah berkembang dari pada dewasa.^{10, 11}

Pada kasus DBD, trombositopenia ($\leq 100.000/\mu l$) dan hemokonsentrasi (kenaikan hematokrit lebih dari 20%) mempresentasikan perubahan patofisiologi dari

hemotasis yang abnormal dan kebocoran plasma.¹² Hasil dari penelitian ini didapatkan bahwa nilai trombosit bayi lebih rendah dari pada anak dengan perbedaan yang bermakna. Penelitian di Nikaragua dan India juga didapatkan hasil yang hampir sama, trombositopenia lebih prevalen terjadi pada bayi dari pada anak dan dewasa.^{6,13}

Dari berbagai gejala penyerta seperti batuk dan pilek, diare, anoreksia, kejang demam dan ISK, didapatkan hasil berbeda bermakna pada gejala penyerta berupa diare. Pasien bayi lebih sering mengalami gejala penyerta berupa diare dibandingkan pada anak. Sebanyak 40,9% pasien bayi mengalami diare sedangkan pada anak hanya sebesar 13,3%. Hal ini sesuai dengan penelitian di Vietnam mengenai klinik dan virologi pada pasien DBD bayi yang mendapatkan gejala penyerta diare mempunyai frekuensi yang lebih besar dengan korelasi yang bermakna jika dibandingkan dengan penyakit febris lainnya.¹⁴ Dari kasus-kasus di penelitian ini beberapa kasus infeksi dengue pada bayi diawali dengan demam dan diare, sehingga sering mengaburkan gambaran klinik infeksi dengue dan menyebabkan terlambat dalam mendiagnosis DBD.

Terdapat 1 kasus *unusual symptom* atau gambaran klinik yang tidak biasa yaitu ensefalopati. Ensefalopati pada DBD dapat disebabkan karena anoreksia serebri, peradangan, dan sumbatan vaskuler. Secara umum ensefalopati pada DBD dapat dihubungkan dengan kegagalan hepatic dan edema serebri yang dihubungkan dengan kebocoran vaskuler pada otak, namun patogenesisnya belum jelas.¹⁵

Penelitian yang telah dilakukan ini mengalami kesulitan dalam jumlah sampel bayi. Karena sebagian besar data berupa data sekunder yang diambil dari catatan medik secara retrospektif, terdapat beberapa variabel yang tidak ditulis secara lengkap. Tanda *flushing* dan uji torniket positif pada bayi merupakan gambaran klinik yang sering tidak dicantumkan. Selain itu beberapa hasil dari penelitian ini tidak sesuai dengan hasil penelitian-penelitian sebelumnya. Hal ini mungkin dikarenakan jumlah sampel yang kurang banyak dan perbedaan populasi serta lokasi yang diteliti. Oleh karena itu di harapkan pada penelitian-penelitian

selanjutnya agar menggunakan jumlah sampel yang lebih besar yang melibatkan berbagai rumah sakit di Semarang untuk mendapatkan hasil penelitian yang lebih akurat.

SIMPULAN

Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada gambaran klinik demam, penurunan suhu, muntah, *flushing*, hepatomegali, syok dan tanda perdarahan pada bayi dan anak yang menderita infeksi dengue di RSUP Dokter Kariadi. Perbedaan gambaran klinik yang bermakna hanya ditemui pada tanda akumulasi cairan berupa efusi pleura dan gejala penyerta berupa diare. Efusi pleura dan diare cenderung lebih banyak dialami bayi dari pada anak. Selain itu jumlah trombosit pada bayi dan anak memiliki perbedaan yang bermakna. Jumlah trombosit pada bayi yang menderita DBD lebih rendah dari pada anak yang menderita DBD.

SARAN

Diharapkan tenaga medis lebih mewaspada efusi pleura dan diare yang cenderung lebih banyak dialami oleh bayi. Pada penelitian lebih lanjut diharapkan dapat menggunakan jumlah sampel yang lebih besar yang melibatkan berbagai rumah sakit di Semarang.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Dengue : Guidelines for diagnosis, treatment, prevention. New edition. France; 2009.
2. Sudarmo SPS, Garna H, Hadinegoro SRS, Satari HI. Buku Ajar Infeksi dan Pediatri Tropis. Jakarta : bagian ilmu kesehatan anak FKUI; 2008.
3. Wichmann O, Hongsiriwon S, Bowonwatanuwong C, Chotivanich S, Sukthana, Pukrittayakamee S. Risk factor and clinical features associated with severe dengue infection in adults and children during 2001 epidemic in Chonbiri, Thailand. c 2004. [cited 2012 January 25] available from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3156.2004.01295.x/full>
4. Kittigul L, Pitakarnjanakul P, Sujirarat D, Siripanichgon K. The differences of clinical manifestation and laboratory findings in children

- and adults with dengue virus infection. *Journal of clinical virology* [internet]. 2007 [cited 2011 October 20]; 39(2):76-81. Available from : Pubmed.
5. Kalayanarooj S, Nimmannitya S. Clinical Presentation of Dengue Hemorrhagic Fever in Infants Compared to Children. *J med Assoc Thai* [internet].2003.[cited 2011 September 27]; 86(3):73-80. Available from: Pubmed.
 6. Hamond SN, Balmaseda A, Perez L, Tellez Y, Saborio SI, Mercado JC, Videz E, et al. Differences in Dengue Severity in Infants, Children, and Adults in A-3 Year Hospital-Based Study in Nicaragua. [internet].2005. [cited 2011 October 2]; 73(6):1063-70. Available from : Pubmed
 7. Guzmán MG, Kouri, Bravo J, Valdes L, Susana V, Halstead SB. Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infections. *International Journal of Infectious Disease Volume*[Internet].2002. [cited 2011 Oct 1]; 6(2) :118-124. Available from : Pubmed.
 8. Hadinegoro SRH, dkk. *Tata Laksana Demam Berdarah Dengue di Indonesia*. Jakarta ; Departemen Kesehatan; 2004.
 9. Capeding RZ, Brion JD, Caponpon MM, Gibbons RV, Jarman RG, Yoon in-Kyu and Libraty DH. The Incidence, Characteristic, and Presentation of Dengue Virus Infections during Infancy. [Internet].2010. [cited 2012 Jan 12].; 82(2),2010,pp. 330-336. Available from The American Society of Tropical Medicine and Hygiene.
 10. Halstead SB. *Dengue*. London : Imperial College Press; 2008.
 11. J. Gamble, D.Bethell, N. P. J. Day, P.P.Loc, N. H. Phu, I. B. Gartside, Jet al. Age-related changes in microvascular permeability: a significant factor in the susceptibility of children to shock? *Clinical Infection Diseases*..2000. .[cited 2012 July 10]; 98, (211–216) .;Available from : Clinical Science.
 12. Kalayanaarooj S, Nimmannitya S. *Guidelines for Dengue Hemorrhagic Fever Case Management*. Bangkok : WHO Collaborating Centre; 2004.
 13. L. Kabilan, S. Balasubramanian, S. M. Keshava,V. Thenmozhi, G. Sekar, S. C. Tewari, N. Arunachalam, R. Rajendran, and K. Satyanarayana. Dengue Disease Spectrum among Infants in the 2001 Dengue Epidemic in Chennai, Tamil Nadu, India.[internet].2003.[cited 212 July 20]; vol. 41 no. 8 3919-3921; Available from : *Journal of Clinical Microbiology*.
 14. Tran Nguyen Bich Chau, Katherine L. Anders, Le Bich Lien, Nguyen Thanh Hung, Lu Thi Minh Hieu, Nguyen Minh Tuan, et al. Clinical and Virological Features of Dengue in Vietnamese Infants. [internet]. 2010. [cited 2012 July 12]; 4(4): e657; Available from : *Plos Neglected Tropical Diseases*
 15. Setiati TE. *Faktor Hemostasis dan Faktor Kebocoran Vaskuler Sebagai Faktor Diskriminan untuk Memprediksi Syok pada Demam Berdarah Dengue*.